



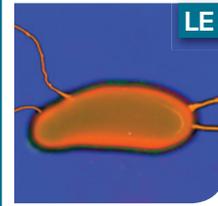
HISTOIRE P.7

EMILE ROUX
PILIER
DE L'AVENTURE
PASTEUR



INTERNATIONAL P.10

INAUGURATION
DE L'INSTITUT
PASTEUR DU LAOS



LE POINT SUR P.11

LE CHOLÉRA

LA LETTRE DE L'INSTITUT PASTEUR

Lettre trimestrielle d'informations - Mai 2012

77

FOCUS

» p. 9

CANCERS : UNE PISTE THÉRAPEUTIQUE

Une piste thérapeutique nouvelle est en cours d'investigation à l'Institut Pasteur. Ces recherches sont un espoir pour le traitement de nombreux types de cancers.

BILLET



UNE COURSE TECHNOLOGIQUE



Nous ne réagissons pas tous de la même façon à telle ou telle maladie ou à certains traitements et la recherche des facteurs génétiques

en cause est porteuse d'espoirs majeurs, comme vous le lirez dans ces pages. Elle a pris son essor grâce à des techniques de séquençage des génomes (associées à des outils bio-informatiques) de plus en plus puissantes et toujours plus rapides. La "révolution génomique", toujours en cours, s'appuie sur une révolution technologique.

Et de même que nos appareils personnels – ordinateurs, téléphones portables... – sont vite obsolètes, les équipements des généticiens doivent sans cesse subir des évolutions ou être remplacés. C'est en grande partie grâce à vos dons que nous pouvons rester dans cette course. Soyez-en vivement remerciés.

Alice Daurty,
Directrice générale de l'Institut Pasteur

Nous ne sommes pas tous égaux devant les maladies



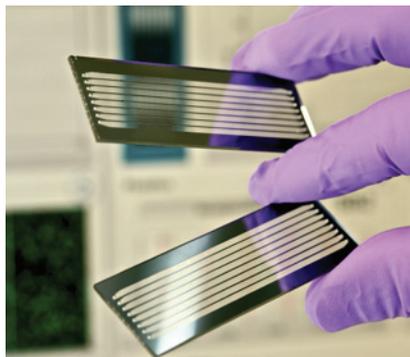
« **T**ous les hommes sont égaux, mais certains sont plus égaux que d'autres » écrivait Georges Orwell. Ceci est un peu vrai face à la maladie. Si certaines pathologies sont provoquées par des mutations dans un gène unique, la plupart des maladies courantes ont à la fois une composante environnementale (nutrition, activité physique, etc.) et génétique – en témoignent les questions de nos médecins sur nos antécédents familiaux. Et qu'il s'agisse de diabète, d'asthme, de maladie d'Alzheimer, de cancers ou de maladies infectieuses, de multiples variations dans de multiples gènes interviennent.

Des facteurs génétiques de prédisposition ou de protection

Certaines nous rendent plus vulnérables face à une maladie donnée – elles touchent des gènes « de prédisposition » – d'autres au contraire nous en protègent. Une mutation dans les gènes BRCA1 ou BRCA2 confère par

>> suite p.2

exemple aux femmes qui la portent (2 sur 1 000) un risque de 40 à 80% selon l'âge de développer un cancer du sein. Les rares individus porteurs d'une mutation du gène CCR5 sont eux résistants à l'infection par le virus du sida. D'autres gènes conditionnent la réponse aux traitements. Ainsi, 11% des patients réagissent mal à une molécule, la mercaptopurine, utilisée pour traiter certaines leucémies. Chez eux, une activité réduite de l'enzyme TMPT freine l'élimination du médicament, induisant des effets très toxiques. Un test génétique est donc désormais recommandé aux États-Unis afin d'éviter ce traitement ou de l'appliquer à très faibles doses chez ces patients.



> Cellules pour séquençage à très haut débit.

Pour appréhender l'ampleur des recherches sur ces gènes de sensibilité aux maladies ou aux traitements et les perspectives médicales qui en découlent, il faut revenir sur la fantastique épopée scientifique qui a marqué le début du XXI^e siècle.

Naissance de la génomique

Tout a commencé par l'aboutissement d'un projet titanesque, qui dura 13 ans : le Projet Génome Humain. Achievé en 2003, il révélait l'intégralité du texte d'un ADN humain – sa « séquence » – soit 3 milliards de lettres⁽¹⁾.

Il ouvrait l'ère de la génomique, rendant possible l'exploration des quelques 20 500 gènes contenus dans le génome humain, facilitée d'année en année par l'automatisation des techniques de séquençage et les progrès de la bio-informatique. Il a montré qu'il y a très peu de

(1) Le « texte génétique » est un enchaînement de 4 « lettres » – A,T,G,C – qui correspondent à l'enchaînement de quatre molécules dites bases ou nucléotides (Adénine, Thymin, Guanine, Cytosine) dans l'ADN.

11%
des patients réagissent mal à un médicament anti-leucémie

Une mutation dans les gènes BRCA1 ou BRCA2 confère un risque de **40 à 80%** de développer un cancer du sein



Génomique et paludisme : vers de nouvelles pistes de recherche

AVANCÉE PASTEUR



> Au village de Ndiop (Sénégal).

Près d'un million de morts et 500 millions de cas par an, des traitements de moins en moins efficaces : le paludisme, un des premiers fléaux sanitaires de la planète, est une véritable urgence pour la recherche et l'étude des facteurs de sensibilité à cette infection apporte l'espoir de nouvelles voies d'investigation.

À l'Institut Pasteur, l'unité de Génétique fonctionnelle des maladies infectieuses, dirigée par Anavaj Sakuntabhai, avait déjà contribué à la découverte d'une mutation génétique conférant une résistance au paludisme chez 18 à 25% des individus en Asie du Sud-Est, après une étude sur 3 500 personnes en Thaïlande. « Cette mutation est située dans un gène impliqué dans le stress oxydatif :

ce phénomène intervient dans le vieillissement et la destruction des globules rouges, lieux de multiplication des parasites », explique Jean-François Bureau, un des chercheurs de l'unité.

Aujourd'hui, l'équipe pasteurienne lance une vaste étude de recherche de gènes associés à l'infection (GWAS : voir page 3)*. Sa source : les échantillons d'ADN de plus d'un millier d'habitants des villages de Dielmo et de Ndiop au Sénégal – suivis depuis 1990 par l'Institut Pasteur de Dakar et l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD) –, et de 600 personnes au Pérou. « Nous allons cibler nos recherches en définissant des sous-groupes dans ces populations exposées au paludisme : en fonction du nombre d'accès palustres, de leur sévérité, de l'âge – les enfants étant les plus touchés, etc. » précise Richard Paul, autre chercheur de l'équipe. « Grâce au suivi de ces habitants depuis 20 ans, nous disposons de quantité de données, parfois depuis la naissance. À chaque fois que nous découvrirons une mutation dans un gène, nous saurons ainsi à quel type de cas clinique elle est associée. » Les premiers résultats devraient être disponibles dans un an.

* Avec le Génomique d'Évry et le CEPH (Centre d'étude du polymorphisme humain).

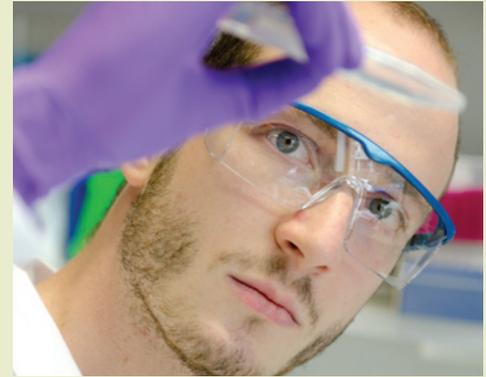
REPÈRES



Autisme : la part des gènes

Dès les années 70, des études chez les jumeaux mettaient en évidence une composante génétique dans l'autisme, trouble envahissant du développement qui touche un enfant sur 100. En 2003, les premiers gènes associés à des cas d'autisme et de syndrome d'Asperger (autisme avec langage et sans retard mental) étaient découverts à l'Institut Pasteur dans l'unité de Génétique humaine et Fonctions cognitives dirigée par Thomas Bourgeron. Aujourd'hui, plus de cent gènes sont associés à la maladie. Quelle part jouent-ils ?

« C'est très complexe », explique Thomas Bourgeron. « D'abord, il n'y a pas « un » autisme, mais un spectre de troubles autistiques, donc quantité de patients différents et autant de cas particuliers. Ensuite, l'impact de chaque gène diffère. Par exemple, la présence de mutations dans le gène *SHANK3* que nous avons découvert signe quasiment toujours un autisme. Ces cas-là sont 'très génétiques'. Chez d'autres patients, les mutations identifiées sur d'autres gènes n'expliquent pas à elles seules la maladie, qui relève probablement d'autres facteurs génétiques non identifiés et peut-être aussi de facteurs épigénétiques et environnementaux. Quoiqu'il en soit, ces gènes de vulnérabilité sont autant de pistes de recherche pour mieux comprendre les autismes. » Dans le laboratoire de l'Institut Pasteur, généticiens côtoient neurobiologistes et psychiatres. Il ne s'agit pas seulement d'isoler des gènes associés à l'autisme mais de comprendre à quoi ils servent. « Pour définir la fonction de gènes récemment impliqués, nous cultivons actuellement des neurones avec des cellules exprimant ces gènes mutés. », explique Thomas Bourgeron. « Nos résultats préliminaires montrent des différences dans la taille des neurites, ces prolongements neuronaux pouvant donner de nouvelles connexions ». D'autres gènes impliqués interviennent dans le fonctionnement des points de communication entre les neurones, les synapses (voir page 9). Des images en 3D de cerveaux d'enfants autistes, reconstituées à partir d'IRM, sont aussi analysées en vue de relier d'éventuelles modifications aux mutations génétiques trouvées chez ces patients. C'est donc une cascade d'études qui découle des découvertes de gènes de vulnérabilité, avec à la clé l'espoir d'améliorer la prise en charge des enfants touchés. ■



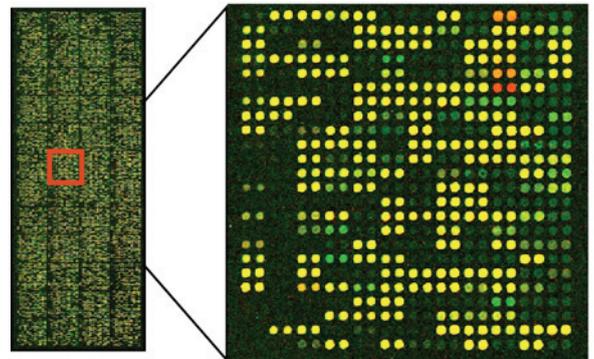
> Dans l'unité de Génétique humaine et Fonctions cognitives.



différences génétiques entre les individus ou les populations et pas de différences majeures entre groupes ethniques, abolissant définitivement le concept de race. Les génomes de deux individus pris au hasard dans la population mondiale ont en moyenne à peine 0,1 % de différences. Mais sur les trois milliards de lettres du texte de l'ADN, ce 0,1 % correspond tout de même à 3 millions de variations... dont bon nombre expliquent nos différences de vulnérabilité face aux maladies.

Nos différences génétiques cartographiées

Comment les étudier ? Dans la foulée du projet Génome Humain, un autre grand programme international – Hap-Map –, a dressé un catalogue des différences et des similarités génétiques entre individus. À partir des génomes de 270 individus d'origines Africaine, Asiatique et Européenne, les variations génétiques les plus fréquentes (des changements ponctuels d'une lettre dans le texte de l'ADN, présents chez plus de 5 % des individus) ont été répertoriées. Trois millions de telles variations ont été cartographiées. Ces « balises » dans l'ADN ont permis de vastes études d'association sur des génomes entiers, portant chacune sur des centaines voire des milliers d'individus : les GWAS (*genome-wide association studies*). ● ● ●



> Puce à ADN.

REPÈRES

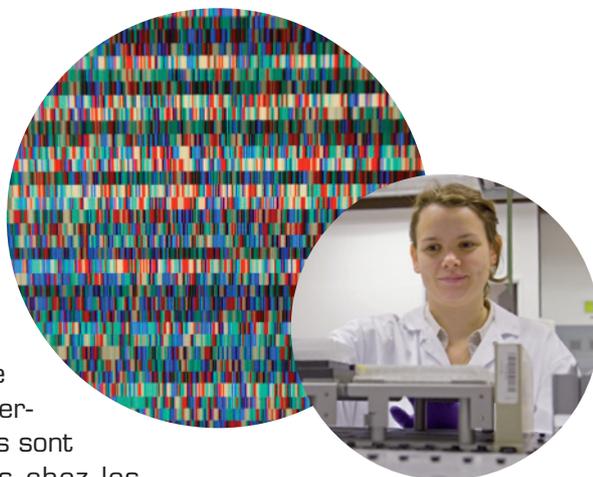
1 000 PERSONNES POUR COMPRENDRE LA VARIABILITÉ DES DÉFENSES IMMUNITAIRES

Pourquoi les défenses immunitaires varient-elles d'une personne à une autre ? Les chercheurs vont tenter de répondre à cette question majeure pour l'approche des maladies (et surtout des maladies) par une étude sur 1 000 individus sains représentatifs de la population française. Le mode de vie, les antécédents médicaux, familiaux et autres caractéristiques des sujets de l'étude seront recueillis par questionnaires. Chez ces individus en bonne santé, des prélèvements de sang permettront deux types d'études : l'analyse de leur ADN ; celle de la réaction des cellules immunitaires présentes dans le sang après stimulation au laboratoire par des agents infectieux ou des stimuli immunologiques (une quarantaine de stimulations différentes seront testées). Toute variation observée dans les réactions immunologiques entre les individus sera comparée aux différences observées dans leurs génomes. Ainsi, il sera possible de savoir si un « comportement » immunitaire particulier est oui ou non associé à un facteur génétique. Ce travail titanesque est réalisé par le réseau de recherche « Milieu intérieur »* – sélectionné « Laboratoire d'excellence » par le programme gouvernemental Investissements d'avenir en 2011.



* Ce réseau coordonné par Matthew Albert et Lluís Quintana-Murci réunit une trentaine de groupes de l'Institut Pasteur, de l'Inserm et du CNRS, d'universités et d'hôpitaux parisiens.

Schématiquement, un panel d'individus sains est comparé à un panel d'individus touchés par une maladie donnée, sur la base du catalogue HapMap : si certaines variations génomiques sont beaucoup plus fréquentes chez les malades, elles sont associées à la pathologie. En janvier 2012, plus de 1000 « GWAS » avaient été publiées, mettant en évidence plusieurs centaines de nouveaux facteurs génétiques de risque pour des maladies courantes : diabète, maladies cardio-vasculaires, maladies neuro-dégénératives (Alzheimer, Parkinson), cancers, maladies mentales comme la schizophrénie ou l'autisme (voir encadré), maladies infectieuses (hépatites B, C, sida, tuberculose...).



> Séquençage d'ADN et préparation d'échantillons biologiques à séquencer.

Le projet « 1000 génomes »

Ainsi, plus d'axes de recherche totalement inattendus et de pistes thérapeutiques nouvelles ont été identifiés depuis l'an 2000 qu'au cours du XX^e siècle, et l'évolution de la génomique ne cesse d'apporter des outils toujours plus précis pour les recherches sur notre vulnérabilité aux maladies. Le projet « 1000 génomes » lancé en 2008 vise désormais à fournir un grand nombre de séquences complètes de génomes humains à partir de toutes les populations du globe. Mais aussi à répertorier dans ces génomes des millions d'autres variations, dites « rares » (présentes chez moins de 0,5% de la population), et divers « accidents » dans l'ADN qui n'ont pas à ce jour été cartographiés, comme de petites portions manquantes (délétions) ou surnuméraires (insertions). « Les chercheurs qui ont trouvé des régions du génome associées à une maladie pourront regarder ces données et avoir un panorama presque complet des variations génétiques dans ces régions pouvant contribuer directement à la maladie », souligne un des auteurs du projet. À ce jour, 2 500 échantillons d'ADN provenant de 27 populations à travers le monde doivent être analysés.

Vers une médecine prédictive et personnalisée ?

Côté applications, la révolution médicale annoncée au début des années 2000, qui permettrait de prédire à chacun quelles maladies il risque de développer et de proposer des traitements à la carte en fonction du profil génétique, n'en est qu'à ses prémices. Mais pour beaucoup, il ne s'agit plus de savoir si elle surviendra, mais quand. Un des freins tient au fait que l'on s'attendait à découvrir quelques gènes majeurs associés aux maladies, et qu'on en a trouvé des dizaines, voire des centaines : en août dernier, une équipe internationale annonçait avoir découvert 29 nouveaux variants génétiques associés à la sclérose en plaques, s'ajoutant à 23 variants déjà connus... soit une cinquantaine identifiés pour cette seule maladie ! Il reste par ailleurs difficile d'évaluer parmi les gènes de « prédisposition » à une maladie lesquels sont les plus « prédictifs » d'un risque. Aussi, les sociétés qui proposent aujourd'hui sur Internet des tests génétiques révélant nos risques de maladies à partir

ENTRETIEN avec

Lluís Quintana-Murci

Responsable de l'unité de Génétique évolutive humaine

“ Nous étudions le passé pour comprendre le présent, et éventuellement envisager le futur. ”

Vous abordez la recherche de gènes de sensibilité aux maladies par l'Évolution avec la génétique des populations. Pouvez-vous nous expliquer cette approche ?

Elle consiste à regarder ce que la nature a fait. A travers l'étude de notre patrimoine génétique, on peut retracer l'histoire de l'adaptation de l'espèce humaine à l'environnement, c'est à dire au climat ou aux différentes ressources alimentaires rencontrées et – ce qui nous intéresse ici – aux pathogènes. Nous décryptons ce que la nature a sélectionné tout au long de l'histoire de l'Humanité pour mieux nous protéger. Car finalement, nous ne sommes que les descendants de ceux qui ont résisté à tout ! En tous cas, qui ont mieux résisté que d'autres... Nous cherchons donc à identifier les mécanismes qui ont été essentiels pour la survie des hommes face aux pathogènes pour mieux comprendre, aujourd'hui, pourquoi vous et moi pouvons ne pas être égaux devant une grippe, une infection par le VIH, ou telle autre maladie. Etudier le passé pour comprendre le présent et éventuellement envisager le futur : c'est un peu notre devise.

Sur ce principe, comment faites-vous ?

Nous étudions l'architecture génétique des populations humaines, qui ont toutes été exposées à différents environnements infectieux, climatiques, nutritionnels tout au long de leur histoire. Nous analysons la diversité génétique au sein et entre les populations (européennes, africaines, asiatiques), pour tenter d'identifier des gènes qui ont participé à une meilleure adaptation à l'environnement... Nous avons d'abord cherché des mutations soumises à la sélection positive, qui confèrent un avantage évolutif à telle population ou à telle autre. Par exemple, telle mutation a été sous sélection positive en Afrique parce qu'elle apporte une résistance au paludisme, telle autre dans des régions montagneuses d'Asie parce qu'elle permet une meilleure adaptation à l'altitude.

Qu'avez-vous découvert ?

Nous avons identifié environ 500 gènes qui ont été soumis à la sélection positive d'une façon « population-spécifique », et pourraient donc être responsables des différences physiques ou physiologiques – bénignes ou reliées aux maladies – observées dans les populations humaines. On trouve des gènes intervenant dans la couleur de la peau, la texture des cheveux, mais aussi des gènes impliqués dans le syndrome métabolique – obésité, diabète, hypertension – ou dans la réponse aux pathogènes. Dans une deuxième étude, nous nous sommes concentrés sur des gènes impliqués dans l'immunité et la réponse aux pathogènes et avons identifié 180 gènes sous pression positive et population-spécifique. Ces gènes, dont la variabilité est différemment distribuée dans les populations humaines, pourraient être à la base de différences de sensibilité ou protection à certaines maladies infectieuses, inflammatoires ou auto-immunes.

Comment voyez-vous l'avenir des recherches sur la vulnérabilité génétique aux maladies ?

Je voudrais souligner que si le coût du séquençage d'un génome baisse, cela ne veut pas dire que le coût de nos recherches diminue, bien au contraire! Nous sommes submergés – c'est positif ! – par des quantités énormes de données. Plus nous avons accès à l'ensemble du génome et à de nombreux génomes, moins nos analyses comportent de biais. Mais les gènes à eux seuls n'expliquent pas tout ! La prochaine étape va consister à comprendre ce qui se passe autour des gènes identifiés – l'épigénétique* – et leurs relations avec les stimuli extérieurs (exposition aux rayons UV, à un pathogène, à un médicament...).

* Étude de l'ensemble des phénomènes modifiant l'expression des gènes sans modification de la séquence d'ADN.



« Nous ne sommes que les descendants de ceux qui ont mieux résisté à tout ! Nous cherchons donc à identifier les mécanismes qui ont été essentiels pour la survie des hommes pour mieux comprendre, aujourd'hui, pourquoi vous et moi pouvons ne pas être égaux devant telle ou telle maladie. »

REPÈRES



> Piqûre d'un moustique vecteur de la dengue.

Dengue : être ou ne pas être... malade

Due à un virus transmis par des moustiques, la dengue touche 60 millions de personnes chaque année dans le monde et gagne sans cesse de nouveaux territoires (en France, les premiers cas autochtones ont été signalés en 2010). Il n'existe ni vaccin ni traitement contre cette maladie parfois mortelle. Fin 2011, une étude génomique internationale sur 2 000 enfants vietnamiens atteints du syndrome de choc de la dengue révélait deux gènes associés à cette forme grave de la maladie et les mécanismes biologiques en jeu. Un des auteurs de cette étude, Anavaj Sakuntabhai, responsable à l'Institut Pasteur de l'unité de Génétique fonctionnelle des maladies infectieuses, souhaite ouvrir encore d'autres pistes avec

le projet international DENFREE qu'il coordonne : « nous voulons comprendre pourquoi 90% des personnes infectées par le virus de la dengue ne développent pas la maladie. Cette question est très importante pour la recherche de futurs traitements et le contrôle des épidémies. Nous allons donc comparer les génomes de ces personnes "asymptomatiques" et de malades, par l'étude de familles et contacts d'individus touchés par la dengue. » Lancé en janvier dernier et financé par l'Union européenne, DENFREE regroupe 5 laboratoires de l'Institut Pasteur et 14 institutions-partenaires dans 8 pays sur 3 continents. ■



d'un échantillon de salive sont-elles montrées du doigt pour leur manque de fiabilité... Au fil des avancées, une médecine prédictive plus fiable verra cependant le jour avec à la clé des mesures de prévention mieux ciblées. L'avancée des connaissances en pharmacogénomique, l'étude des facteurs génétiques individuels en jeu dans la réponse aux traitements, en plein développement, conduira parallèlement à l'essor de la médecine personnalisée : déjà, plusieurs traitements existent accompagnés de tests génétiques « compagnons », qui conditionnent leur utilisation chez un patient selon qu'il est « bon répondeur » ou bien à risque d'effets indésirables.

1 000 dollars pour séquencer un génome

Un élément de taille est venu récemment conforter cette tendance à envisager une médecine du futur tenant compte du profil génétique du patient : la chute drastique des coûts du séquençage. Si en 2001 des centaines de millions de dollars étaient nécessaires pour obtenir la séquence génomique complète d'un individu, ce prix tombait à 50 000 dollars en 2009. En février 2011, une société américaine annonçait dans la revue scientifique *Nature* réduire ce coût à 1 000 dollars. Le séquençage d'un génome serait bientôt à un prix si abordable qu'il pourrait être généralisé à tout un chacun. À quand notre séquence génomique dans notre carte Vitale ? Les questions éthiques et sociétales soulevées par cette perspective – la protection des données génétiques vis-à-vis des assurances ou des employeurs par exemple – deviennent urgentes à résoudre...

En attendant, chaque variation génétique associée à une maladie est une piste nouvelle pour les chercheurs. Il faut alors comprendre le mécanisme biologique dans lequel le gène impliqué intervient, trouver le moyen d'agir en conséquence pour traiter la maladie... La décennie précédente a fourni une avalanche de données génétiques associées aux maladies : seul le sommet de cet iceberg d'informations a été exploré. Son exploitation fournira sans doute bien des solutions inédites face aux maladies qui nous menacent.

> Manipulation d'un séquenceur.



■ DOSSIER RÉALISÉ PAR LA RÉDACTION

REPÈRES

> 17 décembre 1853

Naissance à Confolens (Charente).

> 1872-1873

Études médicales à Clermont-Ferrand. Préparateur pour Émile Duclaux, professeur de chimie à la faculté des sciences.

> 1874-1877

Élève à l'École de médecine militaire du Val-de-Grâce. Refuse de soutenir sa thèse en temps voulu. Renvoi.

> 1878

Épouse Rose Anna Shedlock à Londres, qui décédera de tuberculose en 1885. Entre au laboratoire de Louis Pasteur, à l'École normale supérieure.

> 1879-1890

Participe aux travaux de Pasteur sur l'atténuation du choléra des poules, puis sur le vaccin contre le charbon du mouton. Soutient sa thèse de doctorat en médecine sur la rage. Devient directeur-adjoint du laboratoire de Pasteur. Participe à une mission sur le choléra, en Egypte.

> 1888-1895

Chef de service à l'Institut Pasteur. Publie avec Alexandre Yersin sur la diphtérie.

> 1888-1914

Ouvre et dirige, à l'Institut Pasteur, un cours de microbiologie suivi par de nombreux médecins français et étrangers.

> 1891-1894

Travaux sur le sérum anti-diphtérique.

> 1896-1906

Nommé sous-directeur de l'Institut Pasteur. Mène des recherches sur le tétanos, la tuberculose, la péripneumonie et, avec Elie Metchnikoff, sur la syphilis.

> 1904-1933

Nommé directeur de l'Institut Pasteur. Cesse toute activité de recherche personnelle.

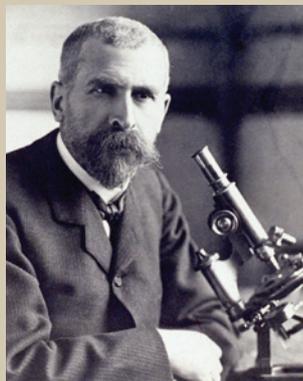
> 1914-1918

Crée les laboratoires d'armée, dans chacun desquels il envoie trois bactériologistes et un chimiste.

> 3 novembre 1933

Décès à Paris, suivi de funérailles nationales.

Émile Roux Pilier de l'aventure Pasteur



En 1878, Louis Pasteur cherche un médecin pour l'aider dans l'étude des maladies contagieuses. Son collaborateur Émile Duclaux lui présente un de ses anciens élèves – Émile Roux – qui entre vite dans l'antre d'un savant déjà très réputé. Le jeune médecin a 25 ans, Pasteur 56. Il sera dès lors de toutes les batailles et de toutes les réussites de son Maître.

Et parfois à leur origine : c'est en effet Émile Roux, en inoculant à une poule une vieille culture de choléra aviaire, qui met Pasteur sur la piste de

la vaccination par des germes à virulence atténuée. Ensemble, ils vivront les succès des premiers vaccins vétérinaires et du vaccin humain contre la rage, puis la fondation en 1887 de l'Institut Pasteur. Émile Roux ouvre le premier cours de l'Institut, le "Cours de microbie technique" surnommé "Cours de Monsieur Roux", formant des microbiologistes qui essaient dans le monde entier. En 1894, il lance un traitement majeur contre la diphtérie (voir ci-dessous), rassurant un Pasteur en fin de vie, qui constate que la relève est bien là. À la mort du savant l'année suivante, il devient sous-directeur de l'Institut Pasteur, dirigé par Émile Duclaux. Il fonde l'hôpital Pasteur en 1900 et dirige à son tour l'Institut de 1904 à sa mort. Il fut souvent qualifié d'ascète, de "moine laïc", image renforcée par son physique sec, son "regard perçant", et son installation les quinze dernières années de sa vie dans son "pigeonnier", une chambre de l'hôpital Pasteur. Son austérité dû beaucoup aux souffrances provoquées par une tuberculose hémorragique et masquait, aux dires de tous, une grande bonté. « Sa vie contient l'histoire de l'Institut Pasteur, comme l'Institut Pasteur a contenu toute sa vie », soulignait sa notice nécrologique en 1933. Aujourd'hui, à travers les grilles de l'Institut Pasteur, au 25, rue du Docteur Roux, on peut apercevoir, à l'ombre des marronniers, la tombe où il repose. Le nom de "ROUX" est éternellement associé à "PASTEUR".

LE SÉRUM DE ROUX, VAINQUEUR DU « CROUP »

Au milieu du XIX^e siècle, la diphtérie, angine avec formation de fausses membranes à l'entrée des voies respiratoires, touchait jusqu'à 30 000 personnes chaque année en France et tuait un enfant infecté sur deux par asphyxie (diphtérie laryngée ou « croup »).

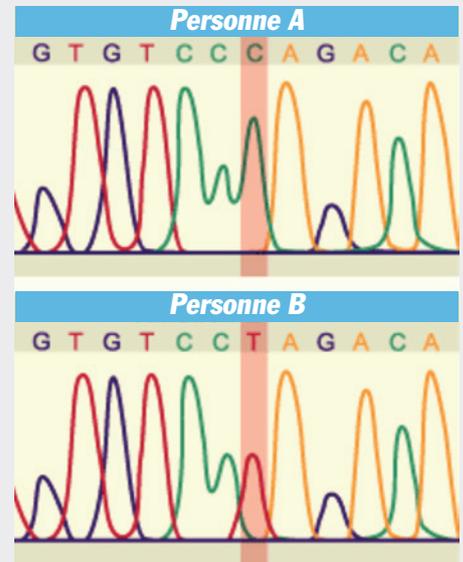


Émile Roux, avec un autre pasteurien, Alexandre Yersin, découvre en 1888 que la bactérie en cause sécrète une toxine, la première toxine bactérienne jamais décrite. Quelques années plus tard, Roux et ses collaborateurs Martin et Chaillou évaluent chez des dizaines d'enfants un traitement par du sérum riche en anticorps contre la toxine diphtérique, préparé chez le cheval : la mortalité chute de moitié ! Communiquée au Congrès de Budapest en 1894, cette avancée médicale eut un immense retentissement, faisant de Roux un héros de la science et le « sauveur des enfants ».

Qu'est-ce qu'un marqueur de variabilité génétique ?

Les généticiens parlent de « snip ». C'est la version phonétique de SNP (single-nucleotide polymorphism), autrement dit une variation qui ne concerne qu'une seule lettre dans le texte de l'ADN. Ce texte de quatre lettres – la séquence – correspond à l'enchaînement de quatre molécules appelées nucléotides (ou bases) dans l'ADN - l'adénosine (A), la thymine (T), la guanine (G) et la cytosine (C). Quand, comme indiqué sur la figure ci-contre, une différence entre individus concerne un changement sur une seule lettre/nucléotide, il s'agit d'un SNP.

Si les séquences génétiques de deux individus sont très similaires - et identiques sur des dizaines et des dizaines de lettres/nucléotides -, une différence est observée tous les 300 à 1 000 nucléotides : on verra au même emplacement un A chez l'un, et un G chez l'autre par exemple. Un SNP est identifié. Ces différences d'un seul nucléotide sont le type de variation génétique le plus fréquent entre les individus. Plus de 15 millions de SNPs ont été identifiés dans le génome humain. Nombre d'entre eux sont sans véritable conséquence sur l'expression des gènes ou les fonctions cellulaires. D'autres interviennent dans la réponse individuelle à une maladie ou à un traitement. Aujourd'hui, environ 12,5 millions de SNPs ont été cartographiés et servent de marqueurs aux généticiens pour localiser les gènes dans les séquences d'ADN. C'est en comparant les SNPs chez des individus en bonne santé et chez des individus malades qu'on peut par exemple associer certains gènes à un risque accru (ou diminué) face à la maladie étudiée (voir dossier). ■

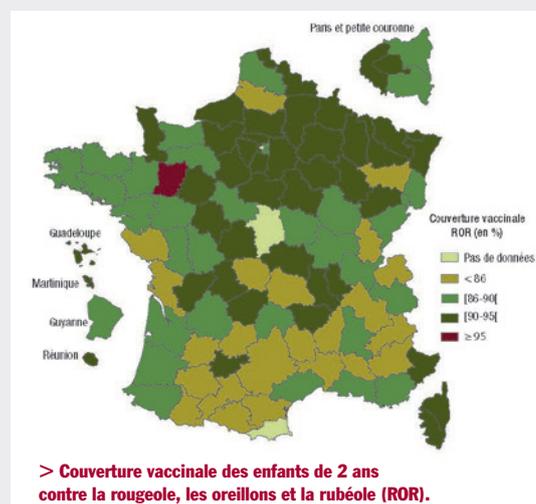


> Voici deux extraits de la séquence d'un gène particulier chez deux individus, A et B. On observe un SNP (en rose), variation d'un seul nucléotide : chez l'individu B une cytosine (C) a été remplacée par une thymine (T). Dans cet exemple, ce changement d'un seul nucléotide prédispose à une prolifération incontrôlée de cellules T et B lors d'une infection par le virus Epstein-Barr (Lymphome de Burkitt).

SANTÉ PUBLIQUE

Les Français sont-ils bien vaccinés ?

Pour contrôler et éliminer les maladies infectieuses dans un pays, une bonne couverture vaccinale est un élément clé. La loi de santé publique de 2004 préconisait d'atteindre ou de maintenir (selon les maladies) un taux de couverture vaccinale d'au moins 95 % aux âges appropriés. D'après le rapport 2011 sur L'état de santé de la population en France*, cet objectif est atteint pour les enfants vis-à-vis de certaines maladies (diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite). La couverture vaccinale « doit en revanche être améliorée, en particulier contre



la rougeole, les oreillons, la rubéole (ROR) et l'hépatite B pour les nourrissons, cette dernière ayant nettement progressé depuis 2008 mais étant toujours très insuffisante », indique le rapport. Il souligne que l'objectif d'élimination de la rougeole et de l'infection rubéoleuse congénitale ne peut être atteint avec la couverture actuelle du vaccin ROR (inférieure à 90 % à 2 ans et autour de 91 % - 93 % à 6 ans). Au-delà de ce qui est constaté chez l'enfant, sommes-nous bien protégés, à l'âge adulte, des maladies à prévention vaccinale? Pas complètement... « Les couvertures vaccinales sont insuffisantes en particulier chez les adolescents en ce qui concerne l'hépatite B et chez les adultes en ce qui concerne le tétanos ». La part d'adultes couverts par la vaccination antitétanique diminue en effet avec l'âge, et seuls 60,5% des personnes de plus de 65 ans seraient protégées, ce qui explique la persistance de cas dans cette tranche d'âge. ■

* Établi par la DREES, Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques.

SURDITÉ

Une pasteurienne récompensée pour ses travaux sur la génétique de la surdité

« The Brain Prize 2012 », prix international de recherche sur le cerveau, a été remis le 9 mai dernier à Christine Petit, Professeur au Collège de France et chef de l'unité de Génétique et physiologie de l'audition à l'Institut Pasteur, associée à l'Inserm et à l'Université Pierre et Marie Curie. Ses travaux pionniers sur les surdités héréditaires chez l'homme ont notamment permis d'identifier les gènes à l'origine d'une vingtaine de formes de surdité héréditaire, ouvrant la voie au diagnostic moléculaire de ce déficit sensoriel. Elle partage cette récompense internationale avec Karen Steel, généticienne au Wellcome Trust Sanger Institute.

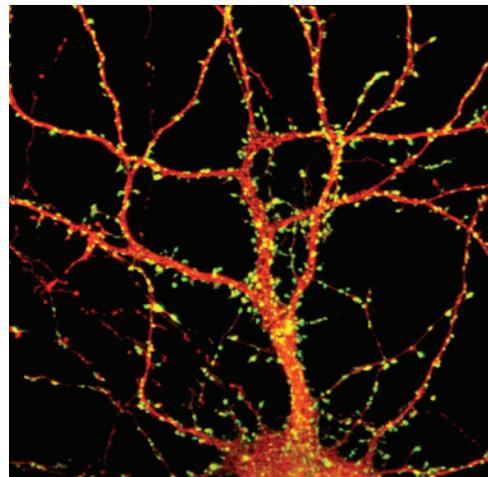


> Christine Petit.

NEUROLOGIE

Autisme, gènes et synapses

Une vaste étude* a récemment montré comment des mutations génétiques impliquées dans l'autisme induisaient une perturbation de la communication entre les neurones, confirmant encore l'origine neurobiologique des troubles du spectre autistique. Les analyses génétiques ont permis de mettre en évidence chez des personnes atteintes de nouvelles mutations dans un gène nommé SHANK2, allant jusqu'à la perte totale d'une copie de ce gène chez certains patients. Le gène SHANK2 code une protéine localisée au niveau des points de contact et de communication entre les neurones : les synapses. Les chercheurs ont montré dans des cultures de neurones que les mutations du gène SHANK2 sont associées à une diminution du nombre de ces synapses et donc à une altération de la communication entre les neurones. Pour le Pr Thomas Bourgeron, chef de l'unité Institut Pasteur-CNRS de Génétique humaine et fonctions cognitives : « Ces résultats soulignent l'importance cruciale des gènes synaptiques dans les troubles du spectre autistique ». Des analyses sont en cours pour décrire plus précisément le rôle de ces altérations ainsi que leurs interactions. ■



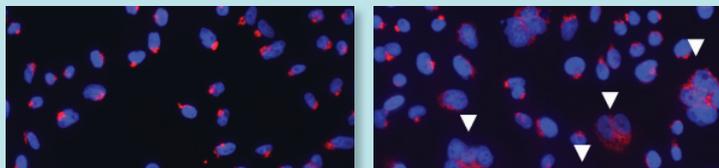
> En jaune sur ce neurone : les points de contacts établis avec d'autres neurones ou « synapses ».

* Associant des chercheurs de l'Institut Pasteur, du CNRS, de l'Inserm, et de l'AP-HP, avec l'université Paris Diderot, l'hôpital Robert Debré (AP-HP), le Centre Gillberg de Neuropsychiatrie (Suède), l'université d'Ulm (Allemagne), le Centre National de Génotypage du CEA, et la Fondation FondaMental

FOCUS

Une piste thérapeutique contre le cancer

Une piste thérapeutique vient d'être ouverte à l'Institut Pasteur, avec l'espoir de pouvoir contrôler une enzyme associée au développement de nombreux cancers.



> La photo de gauche montre des cellules contrôles exprimant Optineurine (noyau en bleu). En l'absence d'Optineurine (photo de droite), la division génère des cellules à plusieurs noyaux (flèches).

Cette enzyme, Plk1, est présente à toutes les étapes du processus de division des cellules, la mitose. Or elle est surproduite dans de nombreux cas de cancers (colorectal, sein, estomac, œsophage, pancréas, peau, utérus, larynx, certains cancers du poumon...). La communauté scientifique cherche depuis longtemps à identifier des molécules qui permettraient de bloquer efficacement son activité. Des chercheurs pasteurien* viennent de montrer qu'une protéine, Optineurine, était un régulateur spécifique de Plk1. Leurs expériences démontrent qu'en l'absence d'Optineurine, l'activité de l'enzyme Plk1 n'est plus contrôlée, d'où la survenue d'anomalies cellulaires importantes : défauts de séparation des chromosomes, cellules à plusieurs noyaux, etc. Cibler Optineurine pourrait donc permettre d'empêcher la prolifération cellulaire non contrôlée qui caractérise les cancers. Ces travaux ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques pour les tumeurs associées à une surexpression de Plk1 et sont actuellement poursuivis en collaboration avec une autre équipe de l'Institut Pasteur et l'Hôpital Henri Mondor à Créteil. ■

* Equipe de Robert Weil, dans l'unité de Signalisation moléculaire et activation cellulaire (Institut Pasteur et CNRS).

ÉVÉNEMENT

Inauguration de l'Institut Pasteur du Laos

32^e
Institut
du Réseau
International
des Instituts
Pasteur



> Inauguration Institut Pasteur Laos.

Le lundi 23 janvier 2012 à Vientiane, l'Institut Pasteur du Laos a été inauguré par le vice-ministre de la Santé du Laos, le professeur Som Ock Kingsada, et la directrice générale de l'Institut Pasteur à Paris, le professeur Alice Dautry.

Sa principale mission : prévenir les risques de pandémie au Laos et dans toute l'Asie du Sud-est, région particulièrement touchée par les maladies infectieuses (grippe, maladies transmises par des moustiques – chikungunya, dengue, paludisme –, rougeole, encéphalite japonaise...). Trois laboratoires – virologie, maladies à prévention vaccinale et maladies infectieuses, entomologie médicale et parasitologie – viennent accroître les capacités de recherche du pays et son autonomie en termes de diagnostic et de prévention. Un centre d'enseignement permet de former localement scientifiques, techniciens et personnels de terrain. Ce nouvel Institut Pasteur accueillera une soixantaine de personnes. ■

L'Institut Pasteur du Laos est un institut national laotien, dont le budget repose sur un soutien du gouvernement laotien ainsi que sur les dons et le mécénat. Il est soutenu par l'Institut Pasteur à Paris, le Grand Duché du Luxembourg, le ministère français de la Santé, des donateurs privés et plusieurs institutions telles l'Agence Française de Développement.


Un Réseau unique au monde



Le Réseau international des Instituts Pasteur est né de la volonté de Louis Pasteur de contribuer à la lutte contre les maladies infectieuses directement dans les pays où elles apparaissent. Ce Réseau unique au monde est aujourd'hui un partenariat de 32 instituts de recherche et de santé publique répartis sur les cinq continents, « soucieux du respect des valeurs éthiques et d'un engagement au service des populations les plus vulnérables ». En novembre dernier, le premier Institut Pasteur fondé outre-mer – à Ho Chi Minh Ville au Vietnam – fêtait ses 120 ans*.

* Voir La lettre de l'Institut Pasteur n°76 (février 2012).

3 questions au Docteur Paul Brey,

Directeur de
l'Institut Pasteur
du Laos



D'où vient la création d'un Institut Pasteur au Laos ?

Lors des épidémies de SRAS et de grippe aviaire en 2003, le ministre de la Santé laotien est venu à Paris avec une demande : que l'Institut Pasteur et le gouvernement français aident à établir un institut à Vientiane. Inquiet d'une dissémination des maladies émergentes du Laos aux pays voisins, il était convaincu qu'un Institut Pasteur pourrait atténuer ce risque, et former de jeunes cadres scientifiques. C'est ainsi que s'est créé l'Institut Pasteur du Laos, institut laotien de recherche et de formation dans la tradition pasteurienne.

À côté de la recherche, quelles sont ses particularités ?

Il est doté d'un Centre d'Enseignement unique dans la région, équipé d'un laboratoire de biosécurité de niveau 2 permettant aux étudiants d'apprendre la manipulation d'agents pathogènes. Les cadres scientifiques recrutés pour former les jeunes laotiens ne sont pas uniquement des Français mais des Luxembourgeois, une Allemande, un Belge et plusieurs Japonais. Cette dimension internationale est une grande richesse et reflète le caractère cosmopolite de l'Institut Pasteur.

Quels sont vos rapports avec les autres instituts ?

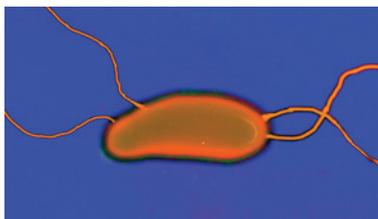
Nous avons des liens particulièrement proches avec l'Institut Pasteur à Paris, les trois Instituts Pasteur du Vietnam et celui du Cambodge. Mais nous collaborons aussi avec d'autres organismes de recherche français et internationaux, comme les CDC (Centres de contrôle des maladies) à Atlanta, aux États-Unis.

Le choléra

En mai 2011, l'Assemblée mondiale de la santé qualifiait la « ré-émergence du choléra » de problème de santé publique mondial et adoptait une résolution visant à améliorer son contrôle. Si les cas déclarés à l'OMS étaient déjà en hausse depuis l'an 2000, la crise sanitaire en Haïti a sans doute accéléré ces décisions.

En octobre 2010, une épidémie se déclarait dans ce pays auparavant exempt de choléra, dans des condi-

tions certainement aggravées par les suites du terrible séisme de janvier 2010. En un mois, l'infection se propageait et gagnait l'état voisin : la République Dominicaine. L'épidémie de choléra – la plus vaste connue dans le monde depuis des décennies – est toujours en cours, avec aujourd'hui plus de 525 000 cas et 7000 morts cumulés à Haïti*.



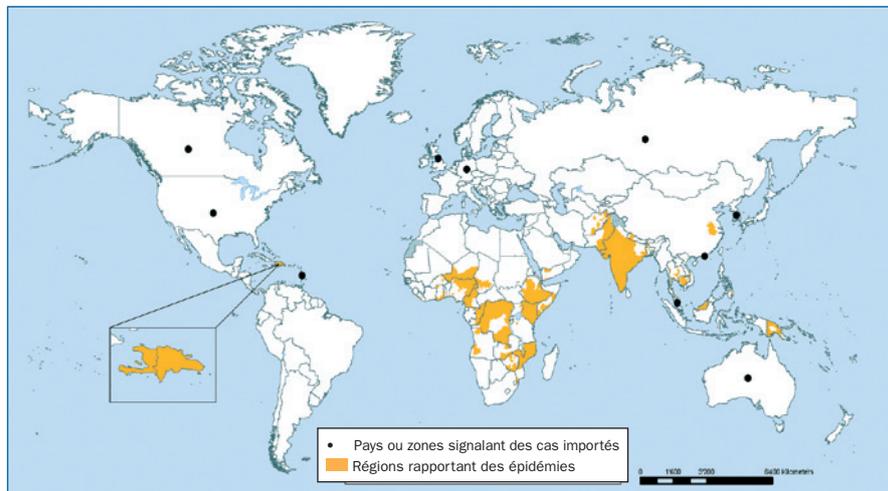
> La bactérie *Vibrio cholerae*

Le 12 janvier dernier, l'OMS, l'UNICEF et les Centres américains pour le contrôle des maladies (CDC) ont lancé un appel pour éradiquer ce fléau de l'île d'Hispaniola (Haïti et la République Dominicaine) afin de « passer de la lutte contre le choléra à son élimination à l'aide d'investissements essentiels dans l'infrastructure de l'eau, de l'assainissement et de l'hygiène. »

Si cette épidémie a tristement remis le choléra sur le devant de la scène, l'île d'Hispaniola est loin d'être la seule zone touchée. L'OMS estime aujourd'hui que 3 à 5 millions de cas de choléra surviennent chaque année dans le monde, causant 100 000 à 120 000 décès. Une cinquantaine de pays sur tous les continents déclarent des cas chaque année. Hors Haïti, les pays les plus touchés se situent en Afrique. Une épidémie a frappé plus de 5000 personnes de mars à août dernier en République Démocratique du Congo, entraînant 296 décès.

Le monde fait aujourd'hui face à la septième pandémie de choléra. L'infection a tué des millions de personnes pendant les six premières, après être sortie de son réservoir originel – le delta du Gange en Inde – au 19^e siècle. La pandémie actuelle a démarré en Asie du Sud en 1961, pour atteindre l'Afrique en 1971 et l'Amérique en 1991. Aujourd'hui, l'ONU considère qu'« avec l'accroissement de la population dans les bidonvilles et les camps de réfugiés, avec l'augmentation du nombre de personnes exposées aux crises humanitaires, le risque du choléra va s'accroître dans le monde ». Si l'utilisation des vaccins anticholériques oraux peut participer efficacement à un meilleur contrôle du choléra, l'accès à l'eau potable et l'amélioration des services d'assainissement de base dans de nombreux pays, associés à la mobilisation des communautés, sont prioritaires pour la lutte contre cette maladie (et bien d'autres infections véhiculées par l'eau). ■

* Chiffres au 23 février 2012. A l'heure où nous bouclions ce numéro, les observateurs craignaient une nouvelle flambée à l'arrivée de la saison des pluies en avril.



**3 À 5 MILLIONS
DE CAS
CHAQUE ANNÉE
DANS LE
MONDE**

Le Centre national de référence des Vibrions et du Choléra, situé à l'Institut Pasteur, dans l'unité des Bactéries Pathogènes Entériques, est chargé de la surveillance du choléra et s'intéresse à la biodiversité des souches qui circulent dans le monde.

Infection intestinale aiguë due aux sérogroupes O1 et O139 de la bactérie *Vibrio cholerae* (transmise par l'eau ou les aliments souillés par les selles d'une personne infectée), le choléra est grave dans 20% des cas. Les symptômes (diarrhée aqueuse indolore, nausées, vomissements) peuvent conduire en quelques heures à une déshydratation et entraîner la mort. Sans traitement, le risque mortel est alors de 50%, surtout chez les personnes ayant une immunité diminuée. Il tombe à moins de 1% si la réhydratation, le plus souvent par voie orale, est menée rapidement.

CONFÉRENCES

Conférence culturelle

> Jeudi 14 juin 2012, 15h00

Les femmes pasteuriennes : de la « cuisine » à la paillassse

Par **Sandra Legout**, bibliothécaire-responsable du fonds patrimonial-Médiathèque Pasteur

Dès 1889, les femmes sont présentes dans les laboratoires pasteurien. D'abord "petites mains dans les cuisines" puis préparatrices, assistantes, elles vont lentement s'imposer dans l'univers de la recherche scientifique pasteurienne jusqu'à diriger des laboratoires.

Conférence scientifique

> Mardi 5 juin 2012, 14h30

Le récepteur à la nicotine : tabagisme... et bien plus

Par **Uwe Maskos**, Unité Neurobiologie intégrative des systèmes cholinergiques

Le récepteur nicotinique capte la nicotine dans le cerveau et mène à la dépendance tabagique. Récemment, des études en génétique humaine ont identifié des altérations dans les gènes de ce récepteur. Comment ces variations provoquent-elles l'abus du tabac, et conduisent-elles au cancer du poumon (même chez les non-fumeurs !)?...

Les nouveaux horaires du Musée Pasteur

Pour mieux vous accueillir, les modalités d'accès au Musée Pasteur ont été modifiées. Les visites – toujours guidées – s'effectuent désormais à heures fixes : à **14h, 15h ou 16h tous les après-midi de la semaine.**

Musée Pasteur, Institut Pasteur, 25 rue du Docteur Roux, 75015 Paris Métro Pasteur. **Entrée gratuite sur présentation de la carte de donateur, 7 euros pour les autres visiteurs, 3 euros pour les étudiants.** Fermeture les week-ends et jours fériés, et en août. Pour toute information : **01 45 68 82 83.**

LA LETTRE DE L'INSTITUT PASTEUR

Lettre trimestrielle éditée par l'Institut Pasteur

Directeur de la publication: Alice Dautry

Directeurs de la rédaction: Sylvain Coudon, Frédéric Théret

Rédactrice en chef: Corinne Jamma

Ont participé à la rédaction de ce numéro:

Sabine d'Andrea, Catherine Goujon, Annick Perrot, Marie-Laure Quilici

Direction artistique, réalisation: BRIEF

Crédit photos: Institut Pasteur, Cheikh Loucoubar, Spectral-Design/Fotolia.com, Eric Gevaert/Shutterstock

Impression: Edipro

N° de commission paritaire: 0112 H 88711

ISSN: 1243-8863

Abonnement: 6 euros pour 4 numéros par an

Contact: Institut Pasteur - 25, rue du Docteur Roux 75015 Paris - Tél. 01 40 61 33 33

dons@pasteur.fr - www.aiderpasteur.fr

GÉNÉROSITÉ

ISF 2012 : nouvelles modalités

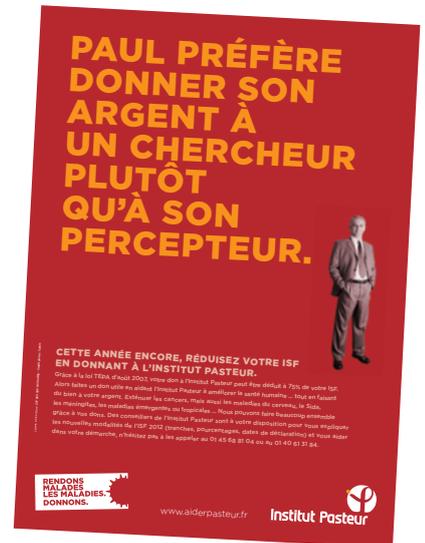
Depuis 2007, les personnes assujetties à l'Impôt de Solidarité sur la Fortune peuvent diminuer leur ISF en déduisant **75% de leur don dans la limite de 50 000 € (soit un don de 66 667 €)**. De nombreuses fondations, parmi lesquelles l'Institut Pasteur, ont bénéficié de ce dispositif et ainsi vu leurs ressources accrues par ces dons supplémentaires. C'est pourquoi nous rappelons ici aux personnes concernées – nombreuses à donner par ce biais – qu'elles peuvent régler la totalité de leur ISF par un don à une fondation (voir formule ci-dessous). « Mais attention, les dates de déclaration et modes de calcul de l'ISF ont été modifiés pour 2012 et un nouveau barème d'imposition s'applique », souligne Caroline Pottier, Déléguée Grands Donateurs à l'Institut Pasteur. « Ainsi pour les patrimoines taxables compris entre 1.3 et 3 millions d'euros, la déclaration ISF sera couplée avec la déclaration de revenus et devra être envoyée avant le 30 mai 2012. Pour la tranche supérieure à 3 millions d'euros vous aurez jusqu'au 15 juin »*.

Montant de votre don pour réduire votre ISF à zéro :
Montant de votre ISF/0,75

* Selon les informations à notre disposition à la date d'impression de cette Lettre.



Pour une information détaillée sur les modalités de l'ISF 2012 :
Caroline Pottier – caroline.pottier@pasteur.fr – 01 45 68 81 04



CULTURE

Le musée Pasteur labellisé « Maison des Illustres »



Le 23 mars dernier, le Musée Pasteur a reçu le label « Maisons des Illustres », décerné par le ministère de la Culture et de la Communication. Créé en 2011, ce label est destiné à signaler au public les lieux qui conservent et transmettent la mémoire des personnalités qui les ont habités. Situé au cœur du bâtiment historique de l'Institut Pasteur, le Musée Pasteur comprend les appartements où vécut Louis Pasteur les sept dernières années de sa vie, la salle des souvenirs scientifiques retraçant l'œuvre du savant, et l'étonnante crypte néo-byzantine où il repose (voir informations pratiques ci-contre).

Le 23 mars dernier, le Musée Pasteur a reçu le label « Maisons des Illustres », décerné par le ministère de la Culture et de la Communication. Créé en 2011, ce label est destiné à signaler au public les lieux qui conservent et transmettent la mémoire des personnalités qui les ont habités. Situé au cœur du bâtiment historique de l'Institut Pasteur, le Musée Pasteur comprend les appartements où vécut Louis Pasteur les sept dernières années de sa vie, la salle des souvenirs scientifiques retraçant l'œuvre du savant, et l'étonnante crypte néo-byzantine où il repose (voir informations pratiques ci-contre).

AGRÉÉE PAR

